

Druck:
Kopie Print
Unter den Eichen 57
1000 Berlin 45 - Lichterfelde-W.
Telefon 030/8 31 24 82

Aus dem Institut für Neuropsychopharmakologie
(Leiter: Prof. Dr. med. H. Coper)
der Freien Universität Berlin

PLÄTTCHEN-MONOAMINOXIDASE UND
SERUM-DOPAMIN-BETA-HYDROXYLASE
BEI PATIENTEN
MIT AFFEKTIVER PSYCHOSE

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Henning Honecker
aus Friedrichshafen

Referent: Prof. Dr. med. H. Coper

Korreferent: Prof. Dr. Dr. med. M. Schöneshöfer

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 3.8.1984

INHALTSANGABE

	<u>Seite</u>
1. <u>Einleitung</u>	5
2. <u>Methodik</u>	8
2.1. Klinischer Teil	8
2.1.1. Diagnostisches Vorgehen	8
2.2. Labortechnischer Teil	9
2.2.1. Herstellung von plättchenreichem Plasma als Enzymquelle der MAO	9
2.2.2. Herstellung von Plasma als Enzymquelle der DBH	10
2.2.3. Herstellung von Hirnmitochondrien als Enzymquelle der MAO	10
2.2.4. Messansatz für die Bestimmung von V, Km und Ic 50 der Plättchen-MAO mit Tyramin, Tryptamin und Phenyläthylamin als Substrate	10
2.2.5. Messansatz für die Bestimmung von V, Km und Ic 50 der Hirnmitochondrien-MAO	11
2.2.6. Messansatz für die Bestimmung der Serum-DBH	12
2.2.7. Zeitraster der Untersuchung	13
2.2.8. Statistik	13
3. <u>Ergebnisse</u>	14
3.1. Enzymcharakteristika der Plättchen-MAO und der MAO menschlicher Hirnmitochondrien	14
3.2. Enzymcharakteristika der Plättchen-MAO von Patienten mit endogener Depression, neuro- tischer Depression, Manie und von gesunden Kontrollen	15
3.3. Enzymcharakteristika der Serum-DBH von Patienten mit endogener Depression, neuro- tischer Depression, Manie und von gesunden Kontrollen	17

4.	<u>Diskussion</u>	18
4.1.	MAO	18
4.2.	DBH	20
4.3.	Analyse der Literatur	21
4.3.1.	Klinische Kriterien	21
4.3.2.	Laborbefunde der MAO-Studien	22
4.3.3.	Laborbefunde der DBH-Studien	26
4.4.	Eigene Ergebnisse	28
5.	<u>Zusammenfassung</u>	31
6.	<u>Tabellen</u>	32
7.	<u>Literatur</u>	42
8.	<u>Lebenslauf</u>	54

1. EINLEITUNG

Psychische Erkrankungen sind nach allgemeiner Auffassung mit Störungen im Stoffwechsel der aromatischen Monoamine verknüpft (1, 2, 18, 39, 82). Gemäß dieses Postulats könnten sie durch Änderungen der Eigenschaften von Enzymen, die am Metabolismus der Monoamine beteiligt sind, wie die DBH, MAO und die COMT zustande kommen (3, 70, 71). Die DBH ist das Enzym, das die Synthese von Noradrenalin aus Dopamin katalysiert. Es hydroxyliert aber auch andere Monoamine wie das Tyramin. Die DBH befindet sich in peripheren und zentralen adrenergen Neuronen und wird auf einen Reiz zusammen mit Noradrenalin ins Blut freigesetzt. Es besteht jedoch keine Korrelation zwischen der DBH-Aktivität und der Noradrenalinkonzentration im Serum (72). Die DBH-Aktivität ist intraindividuell recht stabil, interindividuell jedoch von großer Variabilität (36, 43, 67, 91).

Die Monoaminoxidase (MAO) und die Catechol-O-methyltransferase (COMT) steuern den Katabolismus von Noradrenalin, Dopamin, Serotonin und einer Reihe anderer Amine. Die MAO ist im gesamten Organismus zu finden, im Gehirn vor allem im Hypothalamus. Sie ist sowohl an den Nervenendigungen wie auch in den Thrombozyten an die Mitochondrienmembran gebunden. Sie wird nach ihrer Substratspezifität und Hemmstoffcharakteristik in 2 Typen, A und B, eingeteilt (79).

Die Thrombozyten-MAO gehört dem Typ B an und desaminiert hauptsächlich Tyramin und Tryptamin. Auch die COMT kommt neben dem Gehirn in vielen peripheren Organen vor (14). Im Gegensatz zur MAO ist sie verantwortlich für die extrazelluläre Inaktivierung von Noradrenalin, Dopamin und anderen hydroxylierten aromatischen Verbindungen.



Zahlreiche Untersucher haben versucht, eine Beziehung zwischen der Aktivität der MAO bzw. der DBH und COMT und affektiven Psychosen zu finden. Die Ergebnisse sind widersprüchlich (6, 7, 17, 19, 27, 32, 45, 47, 48, 50, 52, 54, 70, 71, 73).

Die Analyse der Daten aus der Literatur zeigt, daß die Untersuchungen wegen unterschiedlicher klinischer und labortechnischer Methodik wenn überhaupt, nur schwer zu vergleichen sind.

Nach einer kritischen Auswertung der Literatur (siehe Diskussion) hinsichtlich der klinischen - als auch der Labordaten wurden folgende Hypothesen geprüft:

1. Patienten mit einer endogenen Depression unterscheiden sich in der maximalen Umsatzgeschwindigkeit (V) und der Michaelis-Konstante (Km) der Serum-DBH und der Plättchen-MAO a) von gesunden und b) von Patienten mit neurotischer Depression.
2. Abweichung der DBH und/oder MAO-Charakteristika vom Normalbereich sind Ausdruck einer Disposition, d.h. die DBH- und/oder MAO-Charakteristika bleiben während und nach einer depressiven Episode unverändert.
3. DBH- und/oder MAO-Charakteristika sind Ausdruck des psychopathologischen Zustandes, d.h. sie unterscheiden sich a) während und nach einer Depression und b) bei Patienten mit Depression und Manie.

Zur Bestätigung bzw. Verwerfung dieser Hypothesen werden im methodischen Teil dieser Arbeit klinische und laborchemische Kriterien aufgestellt, die die in der Literatur vorgefundenen Fehlerquellen weitgehend vermeiden sollen.

In Zusammenarbeit mit der psychiatrischen Klinik der FU-Berlin wurden die Enzymcharakteristika der MAO und der DBH mit den klinischen Befunden in Beziehung gesetzt. Die Untersuchungen erstreckten sich über mehrere Jahre in zwei Abschnitten. Zuerst wurde eine MAO-Studie mit der Bestimmung der Enzymcharakteristika der drei Substrate Tyramin, Tryptamin und Phenyläthylamin und der Hemmkonstanten mit Tranylcypromin durchgeführt. Zeitlich überschneidend folgte die DBH-Studie.

Parallel zu ihr wurde jedoch auch von denselben Personen die Plättchen-MAO, aus technischen Gründen allerdings nur mit den zwei Substraten Tyramin und Tryptamin, bestimmt.

Numerische Unterschiede in den MAO-Ergebnissen der beiden Studien sind durch die nicht identischen Patientenpopulationen bedingt. Ein Teil der Ergebnisse ist bereits veröffentlicht (14, 17, 40, 41, 42).

Alle Untersuchungen auf diesem Gebiet basieren auf der Annahme, daß die Plättchen-MAO bzw. die Serum-DBH der im Gehirn vorkommenden MAO bzw. DBH entsprechen und als periphere Indikatoren für die in vivo im Gehirn nicht direkt untersuchbaren Enzyme benützt werden können.

Als weitere Folgerung aus der Aminhypothese der Depression ergibt sich, daß die peripheren Enzyme die Störung im Aminkatabolismus bzw. Metabolismus des ZNS widerspiegeln. Ein Beweis für die Identität der Plättchen-MAO bzw. der Serum-DBH mit der MAO-B bzw. der DBH des Gehirns ist bisher noch nicht erbracht worden. Deswegen wurde versucht die Enzymcharakteristika der MAO-B menschlicher Gehirne mit Hilfe einer Hirnmitochondrienfraktion aus Operationsmaterial der neurochirurgischen Abteilung der FU-Berlin zu bestimmen. Entsprechende Untersuchungen sollten auch für die DBH aus menschlichem Gehirn durchgeführt werden. Da jedoch in Vorversuchen - vermutlich wegen verschiedenen endogenen Inhibitoren der DBH des Gehirns,

deren Hemmechanismen im Gegensatz zu denen der Serum-DBH noch ungeklärt sind (38, 63, 68) - praktisch keine meßbaren Umsätze auftreten, wurden die Experimente nicht fortgesetzt.

2. METHODIK

2.1. KLINISCHER TEIL: UNTERSUCHUNGSKOLLEKTIVE

- a) 20 Patienten mit endogener Depression (unipolar und bipolar). Sie erhielten trizyklische Antidepressiva unter klinischen Bedingungen.
- b) 5 (1. Studie) bzw. 11 (2. Studie) Patienten mit Manie während und nach der manischen Phase.
- c) 10 (1. Studie) bzw. 17 (2. Studie) Patienten mit neurotischer Depression.
- d) 25 Kontrollen
Für die biochemischen Untersuchungen wurde jedem Patienten eine gesunde Kontrollperson gegenübergestellt, die in Alter und Geschlecht mit dem Patienten übereinstimmte. Diese Forderung konnte jedoch nicht immer eingehalten werden.

2.1.1. Diagnostisches Vorgehen

Das diagnostische Vorgehen erfolgte für die endogene Depression nach der Methode von Feighner et al. (28) und zur Einteilung der Depression in den bipolaren bzw. unipolaren Typ nach der von Perris (69). Die Auswahlkriterien für die Manie entsprechen dem Vorschlag von Winokur (94).

Bei den gesunden Kontrollpersonen wurden etwaige bestehende psychische wie körperliche Erkrankungen durch Anamnese und standardisierte Laboruntersuchungen ausgeschlossen. Am Tag der jeweiligen Blutentnahme wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

- a) Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMP)-Beleg 3 + 4
(nicht bei gesunden Kontrollpersonen)
- b) Hamilton-Depressions-Skala (37)
- c) Befindlichkeitsskala nach v. Zerssen (B f - s -) (96)
bei Kontrollpersonen nach Möglichkeit.

Diese Untersuchungen sind nicht Gegenstand der vorgelegten Arbeit.

2.2. LABORTECHNISCHER TEIL

2.2.1. Herstellung von plättchenreichem Plasma als Enzymquelle der MAO

Am Untersuchungstag wurde jeweils um 9 Uhr 25 ml venöses Blut durch Abtropfen entnommen. Die vorbereiteten Röhrchen enthielten 5 ml einer Acidum citricum dextrose (ACD)-Lösung (USP x VII - Formel B) als Antikoagulans. Sie wurden bis zur Markierung mit Blut unter leichtem Schwenken gefüllt, die Blutproben bei 25 °C über 30 min bei 180 x g zentrifugiert und 10 ml des Überstandes (plättchenreiches Plasma) mit einer Kunststoffspritze aufgezogen. Von 0,2 ml wurde die Zahl der Thrombozyten in einer Zählkammer bestimmt.

2.2.2. Herstellung von Plasma als Enzymquelle der DBH

Ein aliquoter Teil des plättchenreichen Plasmas wurde über 10 min bei 300 x g zentrifugiert, das Plasma entfernt und bei -25 °C bis zur Bestimmung der DBH-Aktivität eingefroren (51). Bei dieser Lagerung trat in dem Zeitraum bis zu einem Jahr kein Verlust der DBH-Aktivität auf.

2.2.3. Herstellung von Hirnmitochondrien als Enzymquelle der MAO

Frisch entnommenes Hirngewebe aus Operationsmaterial der neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin wurde gewogen und in der 10-fachen Menge eines eiskalten Trispuffers 0,01 M pH 7,4, der Saccharose (0,32 mol/l) enthielt, homogenisiert, 10 min bei 900 x g zentrifugiert und aus dem Überstand die Mitochondrien durch Differentialzentrifugation bei 11.000 x g isoliert.

0,4 - 0,6 mg Mitochondrien-Protein pro Ansatz diente als Enzymquelle.

2.2.4. Messansatz für die Bestimmung von V, Km und Ic 50 der Plättchen-MAO mit Tyramin, Tryptamin und Phenyläthylamin als Substrate

Der Standardansatz für Plättchen enthielt in einem Endvolumen von 2 ml:

0,2 ml plättchenreiches Plasma,
 Tyramin (10 - 50 µM) + ¹⁴C-Tyramin (50 nCi = 2,7 µM)
 oder Tryptamin (2,5 - 25,5 µM) + ¹⁴C-Tryptamin (50 nCi = 0,5 µM) oder ¹⁴C-Phenyläthylamin (15 - 50 nCi = 0,7 - 2,5 µM),
 Phosphatpuffer 0,1 M pH 7,4 ad 2,0 ml.

2.2.5. Messansatz für die Bestimmung von V, Km und Ic 50 der Hirnmitochondrien-MAO

0,1 ml Hirnmitochondrien (0,4 - 0,6 mg Protein)
 gewonnen aus Operationsmaterial (Hirntumoren),
 Tyramin $0,5 - 2 \times 10^{-4}$ M + ^{14}C -Tyramin (5 nCi = $0,27 \mu\text{M}$)
 oder Tryptamin $0,75 - 4 \times 10^{-5}$ M + ^{14}C -Tryptamin
 (5 nCi = $0,25 \mu\text{M}$)
 oder Phenyläthylamin $3,25 - 7,75 \times 10^{-6}$ M + ^{14}C -Phenyl-
 äthylamin (5 nCi = $0,25 \mu\text{M}$),
 Phosphatpuffer 0,1 M pH 7,4 ad 2,0 ml.

Alle Proben wurden in Plastikröhrchen 30 min (Tyramin und Tryptamin) bzw. 20 min (Phenyläthylamin) lang bei 37°C in einem DUBNOFF-Schüttelgerät inkubiert, die Reaktion durch Zugabe von 0,25 ml 4mol/l HCl gestoppt und die desaminierten Substanzen mit 5 ml Toluol/Äthylacetat 1:1 extrahiert. Nach Zentrifugation wurden 3 ml des Überstandes in ein Szintillationszählglas überführt und die Radioaktivität der Probe in einem Packard-Flüssigkeits-Szintillationszähler mit einer Ausbeute von 90 % gemessen (40).

Die Michaelis-Konstante (Km) und die maximale Umsatzgeschwindigkeit (V) wurden aus einem Lineweaver-Burk-Diagramm abgeleitet. Für die Bestimmung der Ic 50 wurden die Proben 10 min bei 37°C mit vier verschiedenen Inhibitorkonzentrationen (Tranylcypromin $0,02 - 0,15 \mu\text{mol/l}$) vorinkubiert und anschließend die Enzymaktivität bei konstanter Substratkonzentration (Tyramin $27,7 \mu\text{M}$, Tryptamin $10,5 \mu\text{M}$ oder Phenyläthylamin $2,5 \mu\text{M}$) bestimmt. Die 50 % Hemmung wurde graphisch durch Interpolation aus Dosis-Wirkungskurven ermittelt.

Um auszuschließen, daß Antidepressiva wie z.B. Amitriptylin den Km-Wert und V der Plättchen-MAO verändern, wurde die Probe 10 min bei 37°C mit verschiedenen

Konzentrationen von Amitriptylin (1-, 5-, 10-, 50 $\mu\text{mol/l}$) vorinkubiert und dann wie der Messansatz weiterbehandelt. K_m und V wurden ebenfalls aus einem Lineweaver-Burk-Diagramm abgeleitet.

2.2.6. Messansatz für die Bestimmung der Serum-DBH

Der Standardansatz für die Bestimmung der Serum-DBH enthielt in einem Endvolumen von 0,2 ml: Ascorbinsäure 1,5 mmol/l, Citrat-Phosphatpuffer 0,124 mol/l pH 5,2, Natriumfumarat 4,5 mmol/l, Kupfersulfat 19 $\mu\text{mol/l}$, Pargylin 50 $\mu\text{mol/l}$, Katalase 1.300 E., ^{14}C -Tyramin 0,25 nCi und Tyramin in 6 verschiedenen Konzentrationen 62,5, 100, 200, 300, 400, 500 $\mu\text{mol/l}$ und 0,05 ml Plasma.

Die Proben wurden in Microzentrifugen-Gläser über 30 min bei 37 °C in einem DUBNOFF-Schüttelapparat inkubiert und die Reaktion dann durch Zufügen von 0,005 ml Perchlorsäure (4 mol/l) gestoppt.

Nach der Zentrifugation wurden 0,01 ml des wässrigen Überstandes auf Dünnschichtcelluloseplatten in einer Breite von 3 cm zusammen mit 10 μl Carrierlösung (Tyraminhydrochlorid 10 mg, Octopamin 10 mg in 0,5 ml 0,001 mol/l HCl) aufgetragen. Nach Entwicklung der Platten in einem Fließmittelgemisch von n-Butanol, destilliertem Wasser und Eisessig 96 % 100:40:16 lassen sich Tyramin und Octopamin mit Hilfe von UV-Licht bei 254 nm sichtbar machen. Die Banden, die isographisch waren mit Octopamin, wurden abgeschabt und die Cellulose mit 0,5 ml 0,01 mol/l HCl extrahiert. Die Messung der Radioaktivität erfolgte in einem Flüssigkeitsszintillationszähler (Packard) unter Verwendung eines Szintillationsgemisches.

Als Leerwerte dienten entsprechend aufbereitete Proben ohne Zusatz von ^{14}C -Tyramin. Unter diesen Bedingungen

ist die Menge an Octopamin, das aus dem Tyramin durch Betahydroxylierung gebildet wird, bis zu 90 Minuten direkt proportional zur Inkubationszeit. In ergänzenden Experimenten wurden 10, 20, 30, 40, 50 μ l Plasma dem Standardtestansatz zugesetzt und das Volumen des Puffers entsprechend variiert. Auf diese Weise konnte gezeigt werden, daß die Bildung von Octopamin auch direkt proportional zur Menge des zugefügten Enzyms erfolgt.

Die Michaelis-Konstante (K_m) und die maximale Reaktionsgeschwindigkeit (V) wurden nach Eisenthal und Cornish-Bowden berechnet (26).

2.2.7. Zeitraster der Untersuchungen

Die erste Blutabnahme erfolgte nach einer mindestens dreitägigen Placebo-Washout-Periode. Nach Abklingen der depressiven bzw. manischen Phase wurden die Untersuchungen wiederholt.

2.2.8. Statistik

Von den verschiedenen Gruppen wurde die Häufigkeitsverteilung der MAO-Daten ermittelt und mit Hilfe des T-Tests auf Signifikanz geprüft. Für die DBH-Daten wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet, da sie keine Gaussche Verteilung hatten. Um die Beziehung zwischen Tyramin, Tryptamin bzw. Phenyläthylamin in Bezug auf K_m und V zu erfassen, wurde mit Hilfe eines Computerprogrammes der Produktmoment-Korrelationskoeffizient errechnet. Er übersteigt betragsmäßig niemals 1. Ist $r = 1$, wird die Beziehung zwischen den Stichprobenwerten durch eine Gerade dargestellt. Im allgemeinen kann gesagt werden, daß Werte von r nahe +1 oder -1 eine enge Beziehung bedeuten und Werte nahe 0

meistens für das Nichtvorhandensein einer Beziehung sprechen. Zur Berechnung dieser Korrelationskoeffizienten auf Signifikanz wurde ebenfalls der T-Test angewendet (15).

3. ERGEBNISSE

3.1. VERGLEICH DER ENZYMCHARAKTERISTIKA VON PLÄTTCHEN-MAO UND DER MAO AUS MENSCHLICHEM GEHIRN

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich liegen die K_m -Werte der Plättchen-MAO und Gehirn-MAO für die 3 Substrate Tyramin, Tryptamin und Phenyläthylamin jeweils im gleichen Konzentrationsbereich. Da der K_m -Wert unabhängig ist von der Enzymkonzentration sprechen diese Befunde für ähnliche Eigenschaften dieser beiden unterschiedlich lokalisierten Enzyme. V und auch der $Tranylcypromin$ I_c 50-Wert hängen von der Menge des eingesetzten Enzyms ab. Da aber der MAO-Gehalt von 100.000 Plättchen nicht identisch ist mit dem von 1 mg Protein einer Gehirnmitochondrienfraktion und außerdem das Gehirngewebe aus Operationsmaterial stammt und daher weder nach Lokalisation noch Beschaffenheit homogen ist, läßt sich die maximale Reaktionsgeschwindigkeit der zwei Präparationen nicht direkt vergleichen.

Doch unter der Voraussetzung, daß der MAO-Gehalt in den Hirnproben keine großen Abweichung aufweist und die MAO des Gehirns und der Plättchen die Substrate mit gleicher Geschwindigkeit umsetzt, müßte V Gehirn-MAO zu V Plättchen-MAO in einem konstanten Verhältnis zueinander stehen.

Tatsächlich läßt sich zeigen, daß 1 mg Proteingewebe pro Zeiteinheit etwa 10mal mehr Tyramin, Tryptamin und Phenyläthylamin oxydativ desaminiert als 100.000 Plättchen (Tab. 1).

Auch der Tranylcypromin Ic 50-Wert wird von verschiedenen Faktoren wie Enzymmenge und Hemmtyp beeinflußt. Dennoch besteht zwischen der Hemmkonstante von Hirn-MAO und Plättchen-MAO ein annähernd gleicher Faktor (Tab.1). Um die Umsatzgeschwindigkeit jedes der getesteten Substrate der Hirn-MAO um 50 % zu verringern, werden etwa mehr als die doppelte Menge an Tranylcypromin wie für die gleichstarke Hemmung der Plättchen-MAO benötigt.

3.2. ENZYMCHARAKTERISTIKA DER PLÄTTCHEN-MAO VON PATIENTEN MIT ENDOGENER DEPRESSION, NEUROTISCHER DEPRESSION, MANIE UND VON GESUNDEN KONTROLLEN

Nachdem die Plättchen-MAO offenbar als peripherer Indikator für die Eigenschaften des Gehirnenzyms geeignet ist, wurden die Km-Werte, die Vmax-Werte und Tranylcypromin Ic 50-werte mit den 3 Substraten Tyramin, Tryptamin und Phenyläthylamin aus der Plättchen-MAO von 3 Patientengruppen mit entsprechenden gesunden Kontrollen vergleichend untersucht. Wie aus der Tabelle 2 ersichtlich, unterscheiden sich die gemessenen Parameter bei Patienten mit endogener Depression (n = 20), neurotischer Depression (n = 10) und Manie (n = 5) weder zwischen den Gruppen noch von denen Gesunder (n = 25).

Auch in der 2. auf 11 Patienten mit Manien erweiterten Studie konnte während und nach der manischen Phase keine Veränderung in Km und V festgestellt werden. Die übrigen Ergebnisse bestätigten die 1. Studie (Tab. 3).

Aus den Einzelwerten der endogen depressiven Patienten wurde zusätzlich die Korrelation zwischen den V- bzw. Km-Werten mit den eingesetzten Substraten berechnet. Danach korrelieren die V-Werte bei allen Substraten der MAO untereinander signifikant positiv, d.h. bei jeder Gruppe wird unabhängig von Zeitpunkt der Untersuchung (während der Depression bzw. der Manie und nach deren Abklingen) mit den verschiedenen Substraten immer etwas sehr Ähnliches gemessen (Tab. 4).

Demgegenüber korrelieren die Km-Werte und die Tranylcypromin Ic 50-Werte untereinander nicht oder nur gering positiv, d.h. mit den 3 Substraten wird nicht Einheitsliches bestimmt.

Ein Teil der Patienten wurde mit tricyclischen Antidepressiva behandelt. Die medikamentöse Therapie hat offensichtlich auf die getesteten Parameter keinen systematischen Einfluß. Damit wurden entsprechende Befunde aus Tierversuchen bestätigt (41), nach denen Amitriptylin und vergleichbare Pharmaka in therapeutischer Dosierung die Aktivität der MAO nicht verändern.

Außerdem wurde in in vitro Versuchen ermittelt, daß Amitriptylin einen nennenswerten Einfluß auf die Michaelis-Konstanten und die V-Werte für die Substrate Tyramin, Tryptamin und Phenyläthylamin erst in Konzentrationen hat, die höher als 10 μmol liegen (40).

Zusammenfassend muß die Hypothese verworfen werden, daß

- a) Patienten mit endogener Depression sich von "nicht endogenen Depressiven" bzw. Gesunden in einzelnen Eigenschaften der MAO unterscheiden. Die Bestimmung der MAO in den Plättchen trägt zur nosologischen Differenzierung der endogenen Depression von Gesunden und von der neurotischen Depression offenbar nichts bei. Da Km und V während und nach der manifesten Erkrankung (Vergleich zwischen 1. und 2. Blutabnahme)

auch nicht voneinander abweichen, entfällt auch die Voraussetzung für die Hypothese, daß:

- b) Unterschiede in der MAO Ausdruck einer biologischen Disposition und
- c) Unterschiede in der MAO Ausdruck des aktuellen Zustandes einer Depression sind.

3.3. ENZYMCHARAKTERISTIKA DER SERUM-DBH VON PATIENTEN MIT ENDOGENER DEPRESSION, NEUROTISCHER DEPRESSION, MANIE UND VON GESUNDEN KONTROLLEN

Die Tabelle 5 zeigt die Km- und V-Werte der Serum-DBH. Weder in den Km- noch V-Werten unterscheiden sich gesunde Kontrollen von Patienten mit endogener Depression, Manie oder neurotischer Depression.

Die Km- und V-Werte der Serum-DBH veränderten sich auch nicht intra- bzw. interindividuell während der depressiven und manischen Phase bzw. nach deren Abklingen. Daraus ergibt sich, daß eine Differenzierung endogen Depressiver von Gesunden durch Bestimmung der Serum-DBH nicht möglich ist.

Die Tabelle 6 zeigt das Verhältnis von V- und Km-Werten der Serum-DBH und der Plättchen-MAO. Für keine dieser Quotienten besteht ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Patienten bzw. der Kontrollen. Doch läßt sich eine systematische Tendenz zu einer Abnahme der Verhältniswerte von V der DBH zu V der MAO bei Patienten mit entweder einer endogenen Depression oder einer Manie verglichen mit gesunden Kontrollpersonen feststellen. Nach Abklingen der Manie nähert sich das Verhältnis von V DBH / V MAO wieder dem der Kontrollen.

4. DISKUSSION

Die wesentlichen Literaturdaten über die Beziehung zwischen Depression und MAO bzw. DBH sind widersprüchlich. Ihre nähere Analyse ergibt zwar erhebliche Unterschiede in der klinischen und der biochemischen Methodik, kann aber unter Berücksichtigung der eigenen Untersuchungsergebnisse die Ursachen für die Diskrepanzen nur wahrscheinlich machen.

4.1. MAO

Nies et al. fanden 1971 und in einer weiteren Studie 1973 einen Anstieg der MAO-Aktivität in den Thrombozyten depressiver Patienten während der Depression (64, 65). Klaiber et al. (1971) bestätigten diesen Befund im Prinzip. Depressive Frauen hatten im Vergleich zu nicht-depressiven eine höhere MAO-Aktivität (44).

Murphy und Wyatt (1975) berichteten, daß die MAO-Aktivität bei unipolar depressiven Patienten geringfügig, jedoch nicht signifikant höher war, als bei gesunden Kontrollpersonen (61).

Belmaker et al. (1976) fanden eine Zunahme der MAO-Aktivität bei bipolar depressiven Patienten im Vergleich zu schizophrenen und gesunden Kontrollpersonen (7).

Demgegenüber kamen andere Autoren zu völlig anderen Ergebnissen. Murphy und Weiss (1972) beschrieben eine signifikante Erniedrigung der MAO-Aktivität bei bipolar im Vergleich zu nicht-bipolar depressiven Patienten und gesunden Kontrollpersonen (58). In einer späteren Arbeit wurden diese Befunde bestätigt (59).

Leckmann et al. fanden ebenfalls eine Erniedrigung der MAO-Aktivität bei bipolar depressiven Patienten und deren nächsten nicht psychiatrisch erkrankten Verwandten (47).

Andere Untersucher konnten keine Beziehung zwischen der MAO-Aktivität und depressiv Erkrankten nachweisen. Mattson et al. 1974 führten eine Untersuchung mit 270 depressiven Patienten und 70 gesunden Kontrollpersonen durch (53). Die Autoren fanden weder einen Unterschied in der MAO-Aktivität zwischen Patienten und Kontrollpersonen, noch zwischen unipolar oder bipolar depressiven Patienten. Diese Ergebnisse wurden von Friedman et al. bestätigt (29). Sie schlossen aus ihren Befunden, daß keine Beziehung zwischen der MAO-Aktivität und der Depression besteht. Zum gleichen Schluß kamen Gershon et al. (31) und Buchsbaum et al. (12).

Befunde an schizophrenen Patienten hatten Hinweise darauf ergeben, daß die MAO-Aktivität immer dann erniedrigt ist, wenn Halluzinationen bzw. Wahnerscheinungen auftraten (16, 82).

Die Untersuchungen konnten später jedoch nicht bestätigt werden (6, 13, 62).

Murphy und Wyatt 1975 hatten bei einem Patienten mit 15 manischen und depressiven Episoden keine Korrelation zwischen der MAO-Aktivität und dem aktuellen psychopathologischen Zustand gefunden (61).

Dieselben Autoren berichteten aber von einer erniedrigten MAO-Aktivität bei bipolaren jedoch nicht bei unipolaren Depressionen, obgleich diese Patienten sich in ihren psychopathologischen Befunden nicht unterschieden (58).

Eine zusammenfassende Übersicht der einzelnen Ergebnisse wird in der Tabelle 7 gegeben.

4.2. DBH

Über die Beziehung der Serum-DBH zu Depressionen gibt es ebenfalls keine Übereinstimmung. Wetterberg 1972 konnte keine Unterschiede in der Aktivität der Serum-DBH zwischen unipolar und bipolar depressiven Patienten finden (92). Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Goldstein et al. 1974 und Levitt et al. 1976 (33, 48). Letztere konnten in einer 10-Monate dauernden prospektiven Studie auch keine Beziehung zwischen der DBH-Aktivität und der Stimmungsänderung nachweisen (49).

Meltzer et al. 1976 berichteten über normale Werte der Serum-DBH bei unipolar und bipolar depressiven Patienten, ebenso bei manischen Patienten. Bei einer Untergruppenbildung der depressiven Patienten in psychotisch- und nicht-psychotisch depressive Patienten erniedrigte sich die Aktivität der Serum-DBH im Vergleich zu den Kontrollen im Mittel um 40 % (56).

In einer prospektiven Studie bestand während einer Zeit von 10 Monaten bei 28 unipolaren bzw. 86 bipolaren depressiven Patienten keine Beziehung zwischen der Stimmung der Patienten und ihrer DBH-Aktivität (49). Zwillings-Studien lassen daran denken, daß die DBH-Aktivität wie auch die MAO-Aktivität unabhängig vom psychischen Zustand ist und eher für eine genetisch determinierte Disposition sprechen (1, 46, 61, 65, 66, 67, 77). Da jedoch die Mehrzahl dieser Studien keine Angaben über die psychopathologischen Befunde der untersuchten Patienten machen, muß es offen bleiben, ob die Widersprüchlichkeiten zwischen den einzelnen Arbeiten nicht auf unterschiedlichen Patientenpopulationen beruht. 1971 spekulierten Stein und Weise, daß eine Abnahme der DBH-Aktivität im Gehirn zur Pathogenese der Schizophrenie eine Rolle spielen könnte (85). In vier unabhängigen Studien (33, 56, 92, 95) konnte jedoch der Nach-

weis einer Veränderung in den Enzymaktivitäten bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu Kontrollen nicht erbracht werden. Eine größere Studie mit 149 schizophrenen Patienten zeigte dagegen eine signifikante Erniedrigung der Serum-DBH-Aktivität bei den Erkrankten im Vergleich zu den Kontrollen (30).

4.3. ANALYSE DER LITERATURDATEN

Für die Unstimmigkeiten könnten folgende Faktoren von Bedeutung sein:

- a) die untersuchten Populationen
- b) die angewandten Methoden.

Generell darf kritisch angemerkt werden, daß das methodologische Niveau der meisten Publikationen nicht ausreichend ist und das Beschreibungsniveau beträchtlich variiert, sodaß die Studien kaum miteinander verglichen werden können.

Auffallend ist das Nichtbeachten folgender wichtiger

4.3.1. klinischer Kriterien

- a) Das diagnostische Vorgehen, das Klassifikationssystem, die Kriterien der Diagnosen sowie der Grad der diagnostischen Sicherheit werden nicht ausreichend dagelegt (8, 29, 34, 59, 64, 66, 80).
- b) Selten werden Patienten auf Kontrollen bezogen, die in Alter und Geschlecht übereinstimmen (58).
Die Zahl der Kontrollen ist oft nicht in Übereinstimmung mit der Zahl der Patienten (7, 29, 45, 47, 53, 58, 66, 80).

- c) Meistens werden keine Angaben zur Medikation zum Zeitpunkt der Untersuchung gemacht, obgleich nicht ausgeschlossen werden kann, daß neben den MAO-Hemmstoffen einige andere anti-depressiv wirkende Medikamente oder generell Medikamente die MAO- bzw. DBH-Aktivität in therapeutischen Dosen beeinflussen kann (4, 9, 21, 49, 78).
- d) Darüber hinaus fehlt in den meisten Publikationen eine Syndrombeschreibung des psychopathologischen Zustandes zum Zeitpunkt der Enzymuntersuchung.

4.3.2. Laborbefunde der MAO-Studien

Tabelle 8, in der die technischen Details der MAO-Aktivitätsbestimmung dargestellt sind, zeigt die Verschiedenartigkeit des methodischen Vorgehens. Da die Thrombozyten MAO und die Plasma-MAO aufgrund ihrer biochemischen Charakteristika unterschiedlich sind, sind nur Untersuchungen aufgeführt, die die Plättchen-MAO als Enzymquelle benützen, zumal sie in ihren Eigenschaften der MAO-B des Gehirns sehr ähnlich ist.

Die Art der Bestimmungsmethode (Spektrophotometrie, radioaktive Tracermethoden), das Inkubationsmedium, das Bezugssystem für die Berechnung der MAO-Aktivität und die wesentlichen biochemischen Parameter wie die Art des Substrates bzw. die Substratkonzentration variieren von Studie zu Studie beträchtlich.

Enzymcharakteristika wie die maximale Umsatzgeschwindigkeit V , die Michaelis-Konstante K_m bzw. eine Hemmkonstante I_{c50} , die mit einem geeigneten Hemmstoff ermittelt werden kann, wurden kaum bestimmt, oder es wurden keine Angaben über sie gemacht.

Substrat, Substratkonzentration und Bestimmungsmethode:

In vielen Untersuchungen wurden lediglich ein Substrat (meistens Tryptamin) verwendet (29, 58, 66, 88, 93). In kaum einer Studie konnten Angaben darüber gefunden werden, ob die Aktivität im linearen Bereich der Enzymkinetik gemessen wurden. Nur eine Studie bestimmt die Michaelis-Konstante mit einem Substrat für einige Proben (29).

In zwei Studien wurden zusätzlich Benzylamin benutzt. Belmaker et al. (1976) fanden, daß Patienten mit bipolarer Depression eine signifikant höhere MAO-Aktivität bei Verwendung von Benzylamin als Substrat aufwiesen als gesunde Kontrollen (6). Wenn Tryptamin als Substrat eingesetzt wurde, unterschieden sich die beiden Gruppen nicht voneinander. Dieselben Autoren fanden 1976 bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen mit den beiden Substraten keine Änderung der MAO-Aktivität (7).

Nies et al. (1974) beschrieben bei Schizophrenen signifikant erniedrigte Enzymaktivitäten mit Tryptamin, jedoch nicht mit Benzylamin (66). Diese anscheinend vergleichbaren Studien weisen jedoch hinsichtlich der Substratkonzentration des Bezugssystems und des Inkubationsmediums (Puffer, pH-Wert) wesentliche Unterschiede auf. In einer Studie von Meltzer et al. wurde die Aktivität der Plättchen-MAO von schizophrenen Patienten mit vier Substraten gemessen (55). Die Aktivität war gegenüber allen 4 Substraten bei chronisch schizophrenen Patienten im Vergleich zu den Kontrollen erniedrigt. Bei akut schizophrenen Patienten jedoch war die Aktivität nur bei zwei Substraten erniedrigt. Da die Autoren eine relativ unempfindliche Bestimmungsmethode benutzten (Spektrophotometrie), mußten sie für alle vier Substrate sehr hohe Substratkonzentrationen (10^{-3} -molar) einsetzen.

Die für die Messung von Umsatzgeschwindigkeiten günstigste Substratkonzentration liegt nahe am K_m -Wert, für Tryptamin also bei 10^{-5} -molar. Mit beträchtlich höheren Konzentrationen wie z.B. 10^{-3} -molar können nicht nur Substrat- und Produkthemmung auftreten, sondern die Reaktion endogener Inhibitoren maskiert, d.h. diskrete Veränderungen nicht wahrgenommen werden. Nach Untersuchungen von Takahashi und Karasawa (1975) wurde die Plättchen-MAO-Aktivität mit dem Substrat Serotonin gemessen und keine Unterschiede zwischen unipolar und bipolar depressiven Patienten und Patienten mit Involutionsdepressionen verglichen mit gesunden Kontrollen gefunden (87). Die Ergebnisse sind jedoch kaum zu verwenden, da Serotonin von der Plättchen-MAO kaum metabolisiert wird (60).

Wie problematisch es ist, aus der Messung der Aktivität der MAO bei einer Konzentration eines einzigen Substrates Schlußfolgerungen zu ziehen, soll anhand eines fiktiven Lineweaver-Burk-Diagrammes erläutert werden (Abb. 1).

In ihm soll die steilere Gerade eine Enzymkinetik von psychiatrischen Patienten, die flachere Gerade von Kontrollpersonen symbolisieren. Unter der Annahme, daß in einem Labor die Enzymaktivität bei einer Substratkonzentration x des Substrats a gemessen wurde, in einem zweiten Labor bei einer Konzentration y und in einem dritten Labor bei einer Konzentration z würden die Schlußfolgerungen im Bezug auf die Konzentration y zu widersprechenden Ergebnissen führen. Der erste Untersucher würde bei den Patienten eine höhere Enzymaktivität finden, der Zweite identische Werte und der Dritte sogar eine erniedrigte Aktivität verglichen mit den gesunden Kontrollen.

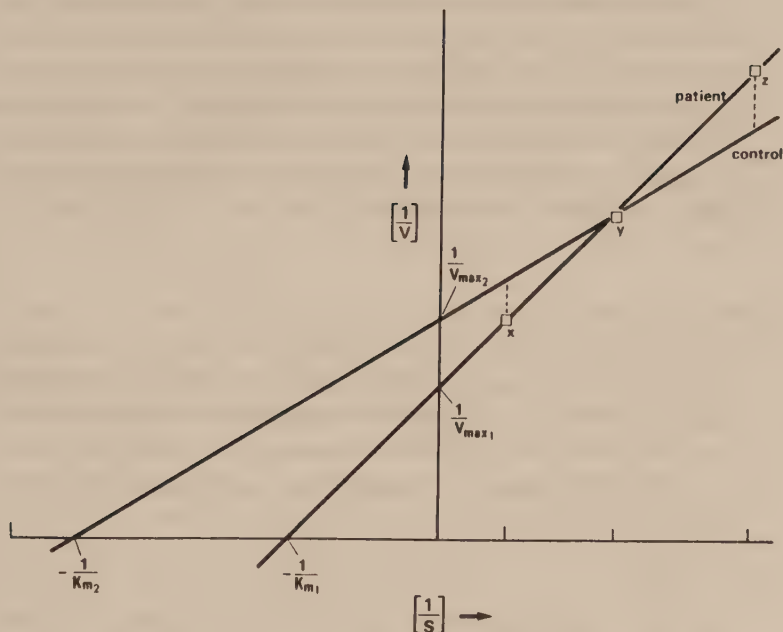


Abb. 1 Fiktives Lineweaver-Burk-Diagramm der Enzymaktivität von Patienten $\diamond-\diamond$ und von gesunden Kontrollpersonen $—$.

Aus diesem Beispiel wird auch klar, daß Aussagen über Änderungen von Enzymcharakteristika der MAO bei depressiven Patienten nur durch eine vollständige Enzymkinetik aufgedeckt werden können. Nach unseren Untersuchungen unterscheiden sich die K_m -Werte der Depressiven von denen der Kontrollpersonen nicht. Um falsche Interpretationen zu vermeiden, sollten die K_m - und V -Werte der zu untersuchenden Enzyme sogar mit mehreren Substraten gemessen werden, da es durchaus nicht selbstverständlich ist, daß mit den einzelnen Substraten immer ähnliche Eigenschaften ermittelt werden.

Nach unseren Ergebnissen korrelieren zwar die Substrate Tyramin, Tryptamin und Phenyläthylamin miteinander in Bezug auf V, d.h. die Bestimmung von V mit Hilfe eines Substrats ist für die Interpretation der Ergebnisse ausreichend. Dagegen bringt die Bestimmung des Km-Wertes mit den 3 Substraten durchaus zusätzliche Informationen, da diese Enzymcharakteristik bei den Substraten nicht bzw. nur gering korreliert.

Bezugssystem:

Das Produkt pro mg Thrombozytenprotein ist das allgemein benützte Bezugssystem der Enzymaktivität. Es hat jedoch den Nachteil, daß bei der Gewinnung der Plättchenfraktion die Proteinmenge durch Verunreinigung vor allem durch Leukozyten nicht stabil ist.

Die Werte für die Enzymaktivität können daher zu niedrig ausfallen.

In einer methodenkritischen Arbeit wurde betont, daß die Aktivität in der Tat dadurch um den Faktor 10 variieren kann (93). Nach Meinung dieser Autoren ist das Fremdprotein die Hauptursache für die in der Literatur sich oft widersprechenden Ergebnisse. Die Anzahl der Plättchen pro Inkubationsansatz als valideres Bezugssystem für die Aktivität der Plättchen-MAO wurde jedoch nur in wenigen Studien verwendet (7, 47).

4.3.3. Laborbefunde der DBH-Studien

Die kritischen Einwände über die mangelnde Validität der Untersuchungsmethoden in den MAO-Studien lassen sich auch für die Untersuchungen über die DBH-Aktivität machen.

Von den bisher 5 veröffentlichten Untersuchungen über

die DBH-Aktivität bei Schizophrenen wurde in drei Arbeiten eine gekoppelte radiochemische Bestimmungsmethode verwendet (24, 33, 92).

Diese Methode hat den Nachteil, daß für die Bildung des radiomarkierten Produktes zwei Enzyme eingesetzt werden müssen: die DBH und die Phenyl-N-Methyl Transferase (PNMT). Bei hohen Konzentrationen z.B. von Tyramin als Substrat für die DBH wird der PNMT-katalysierte Schritt gehemmt (57, 91).

Eine spektrometrische Methode, die von Meltzer et al. 1976 eingesetzt wurde, hat den Nachteil, daß sie bei geringen Enzymaktivitäten zu unempfindlich ist (55).

In einer Studie, die erniedrigte DBH-Aktivitäten bei schizophrenen Patienten zeigte, wurde die DBH-Aktivität mit Hilfe der HPLC - einer empfindlichen Bestimmungsmethode - gemessen (30).

Wie in den MAO-Studien wurden die Enzymaktivitäten stets nur bei einer Substratkonzentration gemessen. In keiner Untersuchung wurde angegeben, ob die Aktivitätsbestimmung im linearen Bereich der Enzymkinetik gelegen hat. Einen Überblick über die einzelnen Befunde geben Tabelle 7 und 8.

Nach den bisherigen Erkenntnissen wird das adrenerge Transmittersystem im Gehirn hauptsächlich durch die katabol wirkenden Enzyme MAO und COMT und durch das anabol wirkende Enzym DBH im Gleichgewicht gehalten. Bisher ist es jedoch mit in vitro Methoden noch nicht - wie bei der MAO - überzeugend gelungen, auch für die DBH im Gehirn ausreichend meßbare Enzymaktivitäten nachzuweisen. Die DBH-Aktivität im Gehirn wird vermutlich durch mehrere Inhibitoren maskiert.

Auch die Serum-DBH wird durch endogene Inhibitoren blockiert (38, 63, 68).

Der Hemm-Mechanismus ist für die Serum-DBH zum Teil aufgeklärt. Zu einem gewissen Anteil können die Inhibitoren durch Kupfersulfat oder N-äthyl-malein-imid inaktiviert werden. In menschlichem Plasma wurde sowohl ein dialysierbarer, auf Kupferionen empfindlicher, wie auch ein nicht dialysierbarer, nicht auf Kupfer empfindlicher Inhibitor gefunden (23).

Wahrscheinlich kommen in den verschiedenen Organen diverse DBH-Inhibitoren vor, unter denen hitze- und säure-stabile zu finden sind (38, 63, 83).

Wegen der Hemmstoffe ist bei der Messung der DBH-Aktivität eine Kinetik nahezu unerlässlich. Die Enzymparameter V und besonders K_m , die aus einer Kinetik bestimmt werden können, geben eine bessere Auskunft über die Substrat-affinität und Änderung der Enzymaktivität als die Aktivität eines Enzyms, die bei einer einzelnen Substrat-konzentration gemessen wird.

4.4. EIGENE ERGEBNISSE

In dieser Arbeit wurde versucht, die bei der Analyse der Literaturdaten erhobenen Forderungen hinsichtlich klinischer als auch laborchemischer Kriterien zu erfüllen. Der klinische Teil wurde von der Psychiatrischen Klinik der FU Berlin übernommen.

Bei unserer vergleichsweise aufwendigen Methode: der Verwendung dreier Substrate, der Bestimmung von V, K_m und einer Hemmkonstante konnte keine Beziehung zwischen der Plättchen-MAO einerseits und der endogenen Depression, der Manie und der neurotischen Depression andererseits nachgewiesen werden. Eine fehlende Beziehung ist zwar schon von anderen Untersuchungsgruppen festgestellt worden, doch mit Untersuchungsmethoden, die wie oben dargelegt, unzureichend waren. Insbesondere wiesen wir erst-

malig nach, daß die Plättchen-MAO und die Hirn-MAO überhaupt ähnliche Eigenschaften haben (17).

Bei der Serum-DBH bestimmten wir wegen der genannten Einwände ebenfalls nicht nur die Aktivität bei einer Substratkonzentration, sondern V und Km. Doch auch bei der DBH unterschieden sich die Enzymcharakteristika der psychiatrischen Patienten nicht von denen der gesunden Kontrollen.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Laboratorien fanden wir, daß interindividuell V der DBH unabhängig vom Gesundheitszustand der Patienten weit streut.

Der Einfluß von Alter und Geschlecht auf die MAO- bzw. DBH-Aktivität ist unterschiedlich beurteilt worden (5, 7, 11, 12, 34, 35, 62, 74, 75, 76, 86, 89).

In unserer Studie wiesen wir deshalb von einigen Ausnahmen abgesehen jedem Patienten eine in Alter und Geschlecht entsprechende Kontrollperson zu. Wir konnten jedoch keine Beziehung zu Alter und Geschlecht bei der DBH- bzw. MAO-Aktivität finden. Medikamente sollen nur einen geringeren Einfluß auf die DBH-Aktivität haben (49, 51, 91).

Eine Hemmung der MAO-Aktivität durch trizyklische Antidepressiva tritt nur bei Konzentrationen ein, die therapeutisch nicht erreicht werden und dürften in unserer Versuchsanordnung durch die Auswaschperiode ausgeschlossen sein (4, 9, 17, 20, 25, 78).

In dieser Studie sollte geklärt werden, ob eventuelle Unterschiede in den MAO- und/oder DBH-Enzymcharakteristika zwischen Gesunden und Depressiven bestehen:

- a) als Ausdruck einer biologischen Disposition,
- b) als Ausdruck des aktuellen Zustandes der Erkrankung.

Zu Klärung dieser Frage wurden Enzymuntersuchungen sowohl im aktuellen Zustand der Erkrankung sowie nach Abklingen der Symptome durchgeführt. Da intraindividuell keine signifikanten Veränderungen der V- und/oder Km-Werte gefunden wurden, kann die Messung dieser Enzyme allein auch keinen Aufschluß über die Depression geben.

Da jedoch die Funktion der DBH und MAO innerhalb des Regulationssystems der Monamine entgegengesetzt sind, könnten Änderungen in diesem System deutlich werden, indem die DBH-Aktivität zur MAO-Aktivität in Beziehung gesetzt wird. Tatsächlich zeigen unsere Ergebnisse an, daß das Verhältnis der maximalen Umsetzungsgeschwindigkeit der DBH zu jener der Plättchen-MAO im akuten Stadium der Depression bzw. der Manie verschieden ist gegenüber der Kontrollgruppe. Bemerkenswerterweise nähern sich diese Verhältnisse sowohl bei den endogen depressiven wie bei den manischen Patienten in der Remission denen der gesunden Kontrollen. Dagegen unterscheiden sich die neurotisch depressiven Patienten in diesen Werten nicht von denen der Kontrollgruppe. Auch das Verhältnis der Km-Werte der DBH zu jenen der MAO ergaben keine Abweichung zu jenen der Kontrollgruppe.

Die dargestellten Befunde sind nicht leicht in Einklang zu bringen mit den gängigen Hypothesen über die Ätiologie psychischer Erkrankungen. Die Transmitterregulation am synaptischen Spalt ist komplex, sodaß ein bei psychotisch erkrankten Patienten veränderter V DBH/V MAO-Quotient mit der Theorie nicht unvereinbar zu sein braucht. Die Betonung zur katabolen Seite könnte ein Ausdruck einer kompensatorischen Reaktion gegen ein Übergewicht der Transmitter in der kranken Phase oder gegen ein Ungleichgewicht des Metabolismus der Transmitter sein, vielleicht sogar gegen eine erhöhte Sensitivität des post-synaptischen Rezeptors.

5. ZUSAMMENFASSUNG

- Einige Enzymcharakteristika wie die Michaelis-Konstante K_m , die maximale Reaktionsgeschwindigkeit V , Substratspezifität und eine Hemmkonstante I_{c50} wurden von der MAO aus menschlichen Thrombozyten und aus menschlichen Hirnmitochondrien untersucht.
- Als Substrate dienten Tyramin, Tryptamin und Phenyläthylamin. Danach haben die MAO des Gehirns und die MAO der Thrombozyten ähnliche Eigenschaften.
- Die Enzymcharakteristika K_m , V und I_{c50} der Plättchen-MAO wurden anschließend bei Patienten mit endogenen Depressionen und mit Manien während depressiver und manischer Phasen und nach deren Abklingen bestimmt. Außerdem wurden diese Enzymcharakteristika bei neurotisch depressiven Patienten ermittelt. Als Kontrolle dienten gesunde Personen, die in Alter und Geschlecht mit den Patienten übereinstimmen.
- Aus denselben Blutproben wurden zusätzlich der K_m - und V -Wert der Serum-DBH für das Substrat Tyramin bestimmt.
- Die Enzymcharakteristika der MAO und der DBH von Patienten unterscheiden sich nach diesen Befunden zu keinem Zeitpunkt der Erkrankung von denen gesunder Kontrollen.
- Danach sind die K_m - und V -Werte der MAO und der DBH nicht als Indikatoren für eine Disposition zu einer endogenen Depression bzw. Manie geeignet.

	Tyramin			Tryptamin			Phenyläthylamin		
	K_m ($\mu\text{mol/l}$)	V_{max} ($\text{nmol}/10^8$ Plättchen $\times \text{h}$)	Ic 50 Tranyl- cypromin (nmol/l)	K_m ($\mu\text{mol/l}$)	V_{max} ($\text{nmol}/10^8$ Plättchen $\times \text{h}$)	Ic 50 Tranyl- cypromin (nmol/l)	K_m ($\mu\text{mol/l}$)	V_{max} ($\text{nmol}/10^8$ Plättchen $\times \text{h}$)	Ic 50 Tranyl- cypromin (nmol/l)
Plättchen	$53,3^{+12,0}$	$8,7^{+4,0}$	$46,0^{+6,0}$	$6,9^{+1,8}$	$1,2^{+0,5}$	$51,0^{+15,0}$	$1,5^{+0,7}$	$8,0^{+4,6}$	$62,0^{+10,0}$
Gehirn	$101,0^{+29,0}$	$97,2^{+48,5}$	$91,0^{+10,0}$	$9,6^{+2,7}$	$10,1^{+4,6}$	$132,0^{+87,0}$		$86,1^{+46,0}$	$146,0^{+56,0}$

Tab. 1 Enzymcharakteristika der Monoaminoxidase aus Blutplättchen ($n = 30$) und Gehirn ($n = 6$)

	T y r a m i n			T r y p t a m i n			P h e n y l ä t h y l a m i n		
	K _m ($\mu\text{mol/l}$)	V max ($\text{nmol}/10^8$ Plättchen x h)	Ic 50 Tranyl- cypromin (nmol/l)	K _m ($\mu\text{mol/l}$)	V max ($\text{nmol}/10^8$ Plättchen x h)	Ic 50 Tranyl- cypromin (nmol/l)	K _m ($\mu\text{mol/l}$)	V max ($\text{nmol}/10^8$ Plättchen x h)	Ic 50 Tranyl- cypromin (nmol/l)
Endogene Depression 1. Entnahme (n = 20)	58,3 $\pm$ 17,5	12,3 $\pm$ 8,0	47,9 $\pm$ 7,4	6,4 $\pm$ 1,4	1,5 $\pm$ 0,8	52,9 $\pm$ 8,1	2,1 $\pm$ 1,7	11,7 $\pm$ 7,3	63,0 $\pm$ 18,0
Endogene Depression nach Ab- klingen d. Symptome 2. Entnahme (n = 20)	59,0 $\pm$ 22,5	11,2 $\pm$ 5,1	44,5 $\pm$ 8,2	5,4 $\pm$ 1,1	1,6 $\pm$ 0,7	53,6 $\pm$ 15,3	1,6 $\pm$ 0,4	9,1 $\pm$ 4,1	60,0 $\pm$ 10,0
Depressive Neurosen (n = 10)	54,0 $\pm$ 20,0	10,6 $\pm$ 7,1	41,6 $\pm$ 6,3	5,7 $\pm$ 1,3	1,1 $\pm$ 0,3	59,0 $\pm$ 10,8	1,6 $\pm$ 0,4	8,5 $\pm$ 3,5	62,0 $\pm$ 10,0
Manien (n = 5)	50,3 $\pm$ 14,6	10,5 $\pm$ 4,4	42,4 $\pm$ 4,7	6,1 $\pm$ 1,2	1,5 $\pm$ 0,5	46,6 $\pm$ 14,6	2,0 $\pm$ 0,7	11,5 $\pm$ 5,1	62,0 $\pm$ 9,0
Kontrollen (n = 25)	47,5 $\pm$ 10,0	8,1 $\pm$ 4,2	44,4 $\pm$ 6,4	6,4 $\pm$ 1,8	1,4 $\pm$ 0,6	46,1 $\pm$ 15,3	1,8 $\pm$ 0,6	9,1 $\pm$ 5,2	59,0 $\pm$ 10,0

Tab. 2

Enzymcharakteristika der Monoaminoxidase aus Blutplättchen von Patienten mit endogener Depression, neurotischer Depression, Manie und gesunden Kontrollpersonen

	n	Tyramin		V	Tryptamin	
		Km			Km	V
Endogene Depression depressive Phase	20	63,1 ± 35,1	14,1 ± 8,6		8,6 ± 3,4	1,8 ± 0,9
nach Abklingen der Symptome		60,2 ± 16,7	13,0 ± 4,1		10,2 ± 5,9	2,5 ± 1,9
Kontrollpersonen	20	57,9 ± 16,1	9,4 ± 3,8		7,9 ± 3,6	1,4 ± 0,6
Manie	11					
manische Phase		64,0 ± 39,0	17,2 ± 17,6		7,8 ± 3,3	2,0 ± 1,0
nach Abklingen der Symptome		56,3 ± 14,4	12,1 ± 5,2		11,5 ± 5,7	2,1 ± 1,0
Kontrollpersonen	11	61,4 ± 18,3	10,4 ± 3,4		8,0 ± 3,3	1,6 ± 0,6
Neurotische Depression	17	46,7 ± 10,8	9,3 ± 4,9		6,8 ± 3,0	1,7 ± 1,2
Kontrollpersonen	17	55,2 ± 10,7	9,0 ± 3,8		7,7 ± 3,2	1,4 ± 0,4
Km (mol/l) ; V (nmol/ 10 ⁸ Plättchen x h)				Alle Werte werden als $\bar{x} \pm$ S.D. angegeben.		

Tab. 3 Km- und V-Werte bei Patienten mit endogener Depression, Manie und neurotischer Depression, jeweils mit alters- und geschlechtsentsprechenden Kontrollpersonen

		bei 1. Entn.	bei 2. Entn.
Km	Tyramin		
	mit Km Tryptamin	r = 0,46	r = 0,30
Km	Tryptamin		
	mit Km Phenyläthylamin	r = 0,24	r = -0,31
Km	Phenyläthylamin		
	mit Km Tyramin	r = 0,85*	r = 0,28
Vmax	Tyramin		
	mit Vmax Tryptamin	r = 0,93*	r = 0,71*
Vmax	Tryptamin		
	mit Vmax Phenyläthylamin	r = 0,76*	r = 0,74*
Vmax	Phenyläthylamin		
	mit Vmax Tyramin	r = 0,74*	r = 0,74*
Ic 50	Tyramin		
	mit Ic 50 Tryptamin	r = 0,34	r = 0,50
Ic 50	Tryptamin		
	mit Ic 50 Phenyläthylamin	r = 0,61*	r = 0,32
Ic 50	Phenyläthylamin		
	mit Ic 50 Tyramin	r = 0,53*	r = 0,66*

* signifikante Korrelation $r \geq 0,51$ (t-Test geprüft)

Tab. 4 Korrelationen der MAO-Variablen (berechnet für endogen Depressive)

	n	Km		V
Endogene Depression	20			
depressive Phase		234	$\pm$ 82	4,34 $\pm$ 3,24
nach Abklingen der Symptome		242	$\pm$ 66	4,92 $\pm$ 2,99
Kontrollpersonen	20	267	$\pm$ 62	4,02 $\pm$ 2,58
Manie	11			
Manische Phase		286	$\pm$ 114	3,40 $\pm$ 2,46
nach Abklingen der Symptome		225	$\pm$ 82	4,14 $\pm$ 2,75
Kontrollpersonen	11	279	$\pm$ 61	4,35 $\pm$ 3,53
Neurotische Depression	17			
depressiver Zustand		237	$\pm$ 47	3,77 $\pm$ 2,71
Kontrollpersonen	17	259	$\pm$ 42	3,85 $\pm$ 2,42

Km ($\mu\text{mol/l}$) ; V (nmol/mg Protein x h)

Alle Werte werden als $\bar{x} \pm$ S.D. angegeben.

Tab. 5 Km- und V-Werte der Serum-DBH (Substrat Tyramin)
bei Patienten mit endogener Depression, Manie,
neurotischer Depression und Kontrollpersonen -
alters- und geschlechtsentsprechend

	n	$\frac{K_m DBH}{K_m MAO}$	$\frac{V DBH}{V MAO}$
Endogene Depression	20		
depressive Phase		0,45	0,31
nach Abklingen der Symptome		0,41	0,38
Kontrollpersonen	20	0,49	0,43
Manie	11		
manische Phase		0,60	0,20
nach Abklingen der Symptome		0,40	0,34
Kontrollpersonen	11	0,49	0,42
Neurotische Depression	17		
depressiver Zustand		0,52	0,41
Kontrollpersonen	17	0,48	0,43

Tab. 6 Das Verhältnis der Mittelwerte zwischen dem K_m der DBH und dem K_m der MAO und zwischen V der DBH und V der MAO bei Patienten und Kontrollpersonen - alters- und geschlechts-entsprechend mit Tyramin als Substrat

MAO-Aktivität bei end. Depression erhöht	MAO-Aktivität bei end. Depression erniedrigt	Kein Zusammenhang zwischen MAO-Aktivität und Depression	Andere Zusammenhänge zwischen MAO-Aktivität u. z.B. Geschlecht, Alter, Menstruations- cyclus u.a.m.
Belmaker, R.H. et al. (7) Klaiber, E.L. et al. (44) Murphy, D.L. et al. (61) Nies, A. et al. (64) Sandler, M. et al. (80)	Gottfries, C.G. et al. (34) Leckmann, J.F. et al. (47) Murphy, D.L. et al. (58) Murphy, D.L. et al. (59)	Belmaker, R.H. et al. (5) Buchsmann, M.S. et al. (11) Friedman, E. et al. (29) Gershon, E.S. et al. (31) Mattson, B. et al. (53) Takahashi, S. (89)	Belmaker, R.H. et al. (7) Buchsbbaum, M.S. et al. (12) Gottfries, C.G. et al. (34) Gottfries, C.G. et al. (35) Klaiber, E.L. et al. (44) Klaiber, E.L. et al. (45) Murphy, D.L. et al. (61) Nies, A. et al. (64) Nies, A. et al. (65) Nies, A. et al. (66) Robinson, D.S. et al. (74) Robinson, D.S. et al. (75) Takahashi, S. et al. (87) Takahashi, S. (89)

Tab. 7 Beziehung zwischen MAO-Aktivität und Depression (Literaturübersicht)

a) DEPRESSION (I)				
Literatur	Substrat	Bezugssystem	Methode, Meßansatz	Ergebnis
1 Belmaker, R. et al. (7)	Benzylamin $4 \times 10^{-4}M$ Tryptamin $8 \times 10^{-5}M$	nmol /h x 10^8 Plättchen nmol /h x 10^9 Plättchen	radioaktive M. Trispuffer für Benzylamin 0,1M Phosphat Puffer pH 7,2	signifikant höhere Aktivität bei ma- nisch Depressiven mit Benzylamin nicht m.Tryptamin
2 Friedman et al. (29)	Tryptamin bisuccinat $2,9 \times 10^{-5}M$	nmol /mg Plättchen- protein /h	radioaktive M. 0,5 M Phosphat Puffer pH 7,2	Frauen signifikant niedrigere Aktivität
3 Leckmann et al. (47)	^{14}C - Benzylamin	nmol /h x 10^8 Plättchen		signifikant ernied- rigt bei bipolarer Depression
4 Murphy et al. (58)	Tryptamin $9 \times 10^{-5}M$	nmol /mg Plättchen- protein /h	radioaktive M. 0,5M Phosphat Puffer pH 7,2	bipolare Depres- sion signifikant niedriger als Kon- trollen, nicht bipolare Depressi- ve keine Unter- schiede gegenüber Kontrollen
5 Nies et al. (66)	Benzylamin	nmol /mg Plättchen- protein /h	radioaktive M. 0,2M Phosphat Puffer pH 7,4	bipolare Depres- sive unipolar signifikant höhere Aktivität als Kontrollen

Tab. 8 Unterschiede in der biochemischen Methodik bei Untersuchungen der Plättchen MAO
Teil I von Patienten mit a) Depression (I+II) und b) Schizophrenie (III)

a) DEPRESSION (II)		Literatur	Substrat	Bezugssystem	Methode, Meßansatz	Ergebnis
6		Takahashi et al. (87)	Serotonin $3,5 \times 10^{-3} M$	nmol /mg Plättchen- Protein /h	inaktive M., 0,2 M Phosphat Puffer pH 7,4	kein Unterschied zwischen bipolaren, unipolaren und Involutionsdepress. Frauen, höhere Aktivität als Männer
7		Schildkraut et al. (82)	Tryptamin	nmol / h/ mg Plättchen- Protein	radioaktive M. Puffer keine Angabe	signifikant niedri- ger bei Schizophre- nen mit akustischen Halluzinationen im Vergleich zu Kon- trollen
8		Shaskan et al. (84)	Tryptamin $1,6 \times 10^{-5} M$	nmol /mg Plättchen- Protein	radioaktive 0,5 M Phosphat Puffer pH 7,2	keine Unterschied zwischen Schizo- phrenen und Kontrollen
9		White et al. (93)	Tryptamin $10^{-4} M$	nmol /mg Plättchen- Protein /h	radioaktive M. 0,5 M Phosphat Puffer pH 7,4	kein Unterschied zwischen chronisch Schizophrenen und Kontrollen

Tab. 8 Unterschiede in der biochemischen Methodik bei Untersuchungen der Plättchen MAO von Patienten mit a) Depression (I+II) und b) Schizophrenie (III)

b) SCHIZOPHRENIE

Literatur

Literatur	Substrat	Bezugssystem	Methode, Meßansatz	Ergebnis
1 Brockington et al. (10)	Tryptamin Tyramin ohne Angabe	nmol / h/ mg Plättchen- Protein	radioaktive M. ohne Angabe	kein Unterschied zwischen chronisch schizophrenen und Kontrollen
2 Belmaker et al. (7)	Benzylamin 4 x 10 ⁻⁴ M Tryptamin 8 x 10 ⁻⁵ M	nmol / h/10 ⁸ Plättchen nmol / h/10 ⁹ Plättchen	radioaktive M. 0,2 M Tris- puffer 0,1 M Phosphat Puffer pH 7,2	kein Unterschied zwischen Schizo- phrenen und Kontrollen
3 Carpenter et al. (13)	Tryptamin 9 x 10 ⁻⁵ M		radioaktive M. 0,5 M Phosphat Puffer pH 7,4	keine Unterschied zwischen akut Schi- zophrenen u. Kontr.
4 Domino et al. (22)	Tryptamin ohne Angabe	nmol /mg Plättchen- protein /h	ohne Angabe	chron. Schizophrenie p <0,01, niedrigere Aktivität als Kontrollen
5 Meltzer et al. (56)	Meta-iod- benzylamin 10 ⁻³ M Tyramin 10 ⁻³ M Tryptamin 10 ⁻³ M Octopamin 10 ⁻³ M	nmol H ₂ O ₂ /mg Plättchen- protein /h	inaktive 0,1 M Phosphat Puffer pH 7,8	M-i-b. niedr. p<0,001 Tyram. als p<0,001 Trypt. Kontr. p<0,005 Octop. p<0,025 die Aktivität bei chron. Schizophrenen liegt noch niedriger als bei akut Schiz. im Vergleich zu Kontrollen
6 Nies et al. (66)	Tryptamin Benzylamin	nmol /mg Plättchen- Protein /h	radioaktive 0,2 M Phosphat Puffer pH 7,4	Aktivität gegenüber Trypt. niedriger p<0,01 Benzyl. p<0,25 als bei Kontrollen

Tab. 8 Unterschiede in der biochemischen Methodik bei Untersuchungen der Plättchen MAO
Teil III von Patienten mit a) Depression (I+II) und b) Schizophrenie (III)

7. LITERATUR

1. ARATÓ, M., BAGDY, G., BLUEMEL, F., PERÉNYI, A., RIHMER, Z.:
Reduced serum dopamine- β -hydroxylase activity in paranoid schizophrenics.
Pharmacopsychiat. 16 (1983), S. 19 - 22
2. ASHCROFF, G.W., ECCLESTON, D., KNIGHT, F., Mc DOUGALL, E.J., WADELL, J.L.:
Changes in amine metabolism produced by antidepressant drugs.
J. Psychosom. Res. 9 (1965), S. 129 - 136
3. BAGDY, G., ARATÓ, M.:
Correlation between serum dopamine- β -hydroxylase and central dopaminergic functions.
Integrative Neurohumoral Mechanisms. Budapest (1982) Abstract 17
4. BELLIN, I.S., SORRENTINO, G.M.:
Activation of brain monoaminoxidase by some CNS depressants.
Res. Comm. Chem. Path. Pharmacol. 9 (1974), S. 673 - 680
5. BELMAKER, R.H., MURPHY, D.L., WYATT, R.J., LORIAUX, L.:
Human platelet monomamine oxidase changes during the menstrual cycle.
Arch. Gen. Psychiat. 31 (1974), S. 553 - 556
6. BELMAKER, R.H., EBSTEIN, R., BENBENISTY, D.:
Electrophoretic pattern of plasma MAO in schizophrenia and affective illness.
J. psychiat. Res. 13 (1976), S. 119 - 123
7. BELMAKER, R.H., EBBESEN, K., EBSTEIN, R. RIMON, R.:
Platelet monoamine oxidase in schizophrenia and manic-depressive illness.
Brit. J. Psychiat. 129 (1976), S. 227 - 232

8. BOCKAR, J., ROTH, R., HENINGER, G.:
Increased human platelet monoamine oxidase activity during lithium carbonate therapy.
Life Sci. 15 (1974), S. 2109 - 2118

9. BRAITHWAITE, R.A., WIDDOP, B.:
Specific gaschromatographic method for the measurement of "steady state" plasma levels of amitriptyline and nortriptyline in patients.
Clin. Chim. Acta 35 (1971), S. 461 - 472

10. BROCKINGTON, J., CROW, T.J., JOHNSTONE, E.C., OWEN, F.:
An investigation of platelet monoamine oxidase activity in schizophrenia and schizo-affective psychosis. Monoamine oxidase and its inhibition.
Ciba Foundation Symposium 39 (Ed.). Elsevier. Excerpta Medica. North Holland. Amsterdam, Oxford, New York 1976

11. BUCHSBAUM, M.S., COURSEY, R.D., MURPHY, D.L.:
The biochemical high-risk paradigm: behavioral and familial correlates of low platelet monoamine oxidase activity.
Science 194 (1976), S. 339 - 341

12. BUCHSBAUM, M.S., HALER, R.J., MURPHY, D.L.:
Suicide attempts, platelet monoamine oxidase and the average evoked response.
Acta Psychiat. Scand. 56 (1977), S. 69 - 79

13. CARPENTER, W.T., MURPHY, D.L., WYATT, R.J.:
Platelet monoamine oxidase activity in acute schizophrenia.
Amer. J. Psychiat. 132 (1975), S. 438 - 441

14. CHRIST, W., RAKOW, D., HONECKER, H., COPER, H.:
Bestimmung der Monoaminoxidase und Catechol-o-methyltransferase in menschlichen Blutbestandteilen.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 26 (1976), S. 1145 - 1159

15. CLAUSS, G., EBNER, H.:
Grundlagen der Statistik.
Verlag Harri Deutschland, Thun und Frankfurt 1977

16. COOKSON, I.B., OWEN, F., RIDGES, P.:
Platelet monoamine oxidase activity during the course
of a schizophreniform psychosis.
Psychol. Med. 5 (1975), S. 314 - 316

17. COPER, H., FÄHNDRICH, E., GEBERT, A., HELMCHEN, H.,
HONECKER, H., MÜLLER-OERLINGHAUSEN, B., PIETZCKER, A.:
Depression and monoaminoxidase.
Progress in Neuropsychopharmacology 3 (1979), S. 441-463

18. COPPEN, A.:
Indolamines and affective disorders.
J. Psychiat. Res. 9 (1972), S. 163 - 171

19. DAVIDSON, R.T., Mc LEOD, M.N., TURNBULL, C.D., WHITE,
H.L., FEUER, E.J.:
Platelet monoamine oxidase activity and the classification of depression.
Arch. Gen. Psychiatry 37 (1980), S. 771 - 773

20. DAVIDSON, R.T., LINNOILA, M., RAFT, D., TURNBULL, C.D.:
MAO inhibition and control of anxiety following amitriptyline therapy.
Acta Psychiatr. Scand. 63 (1981), S. 147 - 152

21. DESILI, L.E., PHELPS, B.H., WISE, C.D., APOSTOLES. P.S.,
BIGELOW, L., WYATT R.J.:
An effect of neuroleptic medication on plasma dopamine-
 β -hydroxylase activity.
Biol. Psychiat. 16 (1981), S. 873 - 878

22. DOMINO, E.F., KHANNA, S.S.:
Decreased blood platelet MAO activity in unmedicated
chronic schizophrenic patients.
Amer. J. Psychiat. 133 (1976), S. 323 - 326

23. DUCH, D.S., VIVEROS, O.H., KIRSHNER, N.:
Endogenous inhibitor(s) in adrenal medulla of dopamine- β -hydroxylase.
Biochem. Pharmacol. 17 (1968), S. 255 - 264

24. DUNNER, D.L., COHN, C.K., WEINSHILBOUM, R.M., WYATT, R.J.:
The activity and methionine-activation enzyme in blood of schizophrenic patients.
Biol. Psychiat. 6 (1973), S. 215 - 220

25. EDWARDS, D.J., BURNS, M.V.:
Effects of tricyclic antidepressants upon human platelet monoamine oxidase.
Life Sci. 15 (1974), S. 2045 - 2058

26. EISENTHAL, R., CORNISH-BOWDEN, A.:
The direct linear plot. A new graphic procedure for estimation of enzyme kinetic parameters.
J. Biochem. 139 (1974), S. 715 - 720

27. FÄHNDRICH, E., COPER, H., CHRIST, W., HELMCHEN, H., MÜLLER-OERLINGHAUSEN, B., PIETZCKER, A.:
Erythrocyte COMT-activity in patients with affective disorders.
Acta Psychiatrica scand. 61 (1980), S. 427 - 437

28. FEIGHNER, J.P., ROBINS, E., GUZE, S.B., WOODRUFF, R.A., WINOKUR, G., MUNOZ, R.:
Diagnostic criteria for use in psychiatric research.
Arch. Gen. Psychiat. 26 (1972), S. 57 - 63

29. FRIEDMAN, E., SHOPSIN, B., SATHANANANTHAN, G.:
Blood platelet monoamine oxidase activity in psychiatric patients.
Amer. J. Psychiat. 131 (1974), S. 1392 - 1394

30. FUJITA, F., ITO, T., MARUTA, K., TERADAIRA, R., BEPPU, H., NAKAGAMI, Y., KATO, Y., NAGATSU, T., KATO, T.:
Serum dopamine- β -hydroxylase in schizophrenic patients.
J. Neurochem. 30 (1978), S. 1569 - 1572
31. GERSHON, E.S., BELMAKER, R.H., EBSTEIN, R., JONAS, W.Z.:
Plasma-MAO-activity unrelated to genetic vulnerability to primary affective illness.
Arch. Gen. Psychiat. 34 (1977), S. 731 - 734
32. GERSHON, E.S., TARGUM, S.D., LECKMAN, J.F.:
Platelet monoamine oxidase (MAO) activity and genetic vulnerability to bipolar (BP) affective illness.
Psychopharmacol. Bull 15 (1979), S. 27 - 30
33. GOLDSTEIN, M., FREEDMAN, L.S., EBSTEIN, R.P., PARK, D.H.:
Studies on dopamine- β -hydroxylase in mental disorders.
J. Psychiat. Res. 11 (1974), S. 205 - 210
34. GOTTFRIES, C.F., ORELAND, L., WIBERG, A., WINBLAD, B.:
Brain-levels of monoamine oxidase in depression.
Lancet 2 (1974), S. 360 - 361
35. GOTTFRIES, C.G., ORELAND, L., WIBERG, A., WINBLAD, B.:
Lowered monoamine oxidase activity in brains from alcoholic suicides.
J. Neurochem. 25 (1975), S. 667 - 673
36. GRANT, C., ROUTH, J.I., LAWTON, W., WITTE, D.L.:
The effects of therapy for mild hypertension on circulating levels of dopamine-beta-hydroxylase.
Clin. Chim. Acta 69 (1976), S. 333 - 340
37. HAMILTON, M.:
Development of rating scale for primary depressive illness.
Brit. J. Soc. Clin. Psychol. 6 (1967), S. 278 - 296

38. HARRALSON, J.D., BROWN, F.C.:
Inhibitors of dopamine- β -hydroxylase in human plasma.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 149 (1975), S. 643 - 645
39. HARTMANN, E., KELLER-TESCHKE, M.:
The psychological effects of dopamine- β -hydroxylase inhibition in normal subjects.
Biol. Psychiatry Vol. 14, Nr. 3, 1979
40. HONECKER, H., CHRIST, W., MÜLLER-OERLINGHAUSEN, B.,
COPER, H.:
Critical evaluation of platelet monoamine oxidase in man.
J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 14 (1976), S. 453 - 458
41. HONECKER, H. HILL, R.:
Does longterm treatment with amitriptyline alter the
monoamine oxidase of rat brain.
Pharmacopsychiat. 10 (1977), S. 32 - 35
42. HONECKER, H., FÄHNDRICH, E., COPER, H., HELMCHEN, H.:
Serum DBH and platelet MAO in patients with depressive
disorders.
Pharmacopsychiat. 14 (1981), S. 10 - 14
43. HOROWITZ, D., ALEXANDER, R.W., LOVENBERG, W., KEISER, H.R.:
Human serum dopamine- β -hydroxylase: Relationship to hyper-
tension and sympathetic activity.
Circ. Res. 32 (1973), S. 594 - 599
44. KLAIBER, E.L., KOBAYASHI, Y., BROVERMAN, D.M., HALL, F.:
Plasma monoamine oxidase activity in regularly menstrua-
ting women and in amenorrheic women receiving cyclic
treatment with estrogens and a progesterin.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 33 (1971), S. 630 - 638

45. KLAIBER, E.L., BROVERMAN, D.M., VOGEL, W., KOBAYASHI, Y., MORIATRY, D.:
Effects of estrogen therapy on plasma MAO-activity and
and EEG-driving responses of depressed women.
Amer. J. Psychiat. 128 (1972), S. 1492 - 1498

46. KNORRING, v. L., PERRIS, C., ROSS, S.B.:
Serum dopamine- β -hydroxylase and the augmenting-reducing
response.
Biological Psychiatry Vol. 13, Nr. 3 (1980)

47. LECKMANN, J.F., GERSHON, E.S., NICHOLS, A.S., MURPHY, D.L.:
Reduced MAO-activity in first degree relatives of individuals
with bipolar affective disorders.
Arch. Gen. Psychiat. 34 (1977), S. 601 - 606

48. LEVITT, M., MENDLEWICZ, J.:
A genetic study of plasma dopamine- β -hydroxylase in
affective disorder.
Mod. Probl. Pharmacopsychiat. 10 (1975), S. 89 - 98

49. LEVITT, M., DUNNER, D.L., MEDLEWICZ, J., FREWIN, D.B.,
LAWDOR, W., FLEISS, J.L., STALLONE, F., FIEVE, R.R.:
Plasma dopamine- β -hydroxylase activity in affective
disorders.
Psychopharmacologia 46 (1976), S. 205 - 210

50. MAJOR, L.F., LERNER, P.L., GOODWIN, F.K., BALLENGER, J.C.,
BROWN, G.L., LOVENBERG, W.:
Dopamine- β -hydroxylase in CSF.
Arch. Gen. Psychiatry 37 (1980), March

51. MARKIANOS, E.S., NYSTRÖM, J.E.:
Serum dopamine- β -hydroxylase: Assay and enzyme properties.
J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 13 (1975), S. 273 - 276

52. MATTHEW, R.J., HO, B.T., KRALIK, P., TAYLOR, D., CLAGHORN, J.L.:
MAO, DBH and COMT: the effect of anxiety.
J. Clin. Psychiat. 41, 2 (1980), S. 25 - 28

53. MATTSON, B., MJÖRNDALL, T., ORELAND, L., PERRIS, C.:
Catechol-O-methyltransferase and plasma monoamine oxydase in patients with affective disorders.
Acta Psychiat. Scand. Suppl. 255 (1974), S. 187 - 192

54. MAUBACH, M., DIEBOLD, K., FRIEDL, W., PROPPING, P.:
Platelet MAO activity in patients with affective psychosis and their first-degree relatives.
Pharmacopsychiatry 14 (1981), S. 87 - 93

55. MELTZER, H.Y., STAHL, S.M.:
Platelet monoamine oxidase activity and substrat preferences in schizophrenic patients.
Res. Comm. in Chemical Pathol. Pharmacol. 7 (1974), S. 419 - 431

56. MELTZER, H.Y., NASR, S.J., TONG, C.:
Serum dopamine- β -hydroxylase activity in schizophrenia.
Biol. Psychiat. 15 (1980), S. 781 - 788

57. MOLLINOFF, P.B., WEINSHILBOUM, R., AXELROD, J.:
A sensitive enzymatic assay for dopamine- β -hydroxylase.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 178 (1971), S. 425 - 431

58. MURPHY, D.L., WEISS, R.:
Reduced monoamine oxidase activity in blood platelets from bipolar depressed patients.
Amer. J. Psychiat. 128 (1972), S. 1351 - 1357

59. MURPHY, D.L., BELMAKER, R., WYATT, R.J.:
Monoamine oxidase in schizophrenia and other behavioral disorders.
J. Psychiat. Res. 11 (1974), S. 221 - 247

60. MURPHY, D.L., DONNELLY, C.H.:
Monoamine oxidase in man: Enzyme characteristics in platelets, plasma, and other human tissues.
Neuropsychopharmacol. Monoamines and their regulatory enzymes. E. Usdine (Ed.) Pavens Press, N.Y. 1974
61. MURPHY, D.L., WYATT, R.J.:
Neurotransmitter-related enzymes in the major psychiatric disorders: I catechol-O-methyl-transferase monoamine oxidase in the affective disorders, and factors affecting some behaviorally correlated enzyme activity.
Res. Publ. Assoc. Rer. Nerv. Ment. Dis. 54 (1975), S. 277 - 288
62. MURPHY, D.L., WRIGHT, C., BUCHSBAUM, M., NICHOLS, A., COSTA, J.L., WYATT, R.J.:
Platelet and plasma amine oxidase activity in 680 normals: sex ad age differences and stability over time.
Biochem. Med. 16 (1976), S. 254 - 265
63. NAGATSU, T., KUZUYA, A., KIDAKA, H.:
Inhibition of dopamine- β -hydroxylase by sulfhydryl-l-compounds and the nature of the natural inhibitors.
Biochem. Biophys. Acta 139 (1967), S. 319 - 327
64. NIES, A., ROBINSON, D.S., RAVARIS, C.L., DAVIS, J.M.:
Amines and monoamine oxidase in relation to aging and depression in man.
Psychosom. Med. 33 (1971), S. 470
65. NIES, A., ROBINSON, D.S., LAMBORN, K.R., LAMPERT, R.P., BURLINGTON, B.:
Genetic control of platelet and plasma monoamine oxidase activity.
Arch. Gen. Psychiat. 28 (1973), S. 834 - 838
66. NIES, A., ROBINSON, D.S., HARRIS, L.S., LAMBORN, K.R.:
Comparison of monoamine oxidase substrate activity in twins, schizophrenics, depressives and controls.
Adv. Biochem. Psychopharmacol. 12 (1974), S. 59 - 70

67. OGIHARA, T., NUGENT, C.A.:
Serum DBH in three forms of acute stress.
Life Sci. 15 (1974), S. 923 - 930

68. ORCUTT, J.C., MOLINOFF, P.B.:
Endogenous inhibitors of dopamine- β -hydroxylase in rat organs.
Biochem. Pharmacol. 25 (1976), S. 1167 - 1174

69. PERRIS, C.:
The heuristic value of a distinction between bipolar and unipolar affective disorders.
In: Angst, J. (Ed.) Classification and prediction of outcome of depression.
Stuttgart - New York 1974

70. PUZYNSKI, S., HAUPTMANN, M., ZALUSKA, M.:
Studies on biogenic amine metabolizing enzymes (DBH, COMT, MAO) and pathogenesis of affective illness.
Acta psychiatr. scand. 67 (1983), S. 101 - 108

71. PUZYNSKI, S., RODE, A., ZALUSKA, M.:
Studies on biogenic amine metabolizing enzymes (DBH, COMT, MAO) and pathogenesis of affective illness.
Acta psychiatr. scand. 67 (1983), S. 89 - 95

72. REID, J.L., KOPIN, I.J.:
Significance of plasma dopamine- β -hydroxylase activity as an index of sympathetic neuronal function.
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 71 (1974), S. 4392 - 4394

73. RIHMER, Z., BEGDY, G., ARATÓ, M.:
Serum dopamine-beta-hydroxylase activity and family history of patients with bipolar manic-depressive illness.
Acta psychiatr. scand. 68 (1983), S. 140 - 141

74. ROBINSON, D.S., DAVIS, J.M., NIES, A., RAVARIES, C.C., SYLWESTES, D.:
Relation of sex and aging to MAO-activity of human brain, plasma and platelets.
Arch. Gen. Psychiatr. 24 (1971), S. 536 - 539

75. ROBINSON, D.S., NIES, A., DAVIS, J.N., BUNNEY, W.E.,
DAVIS, J.M., COLBURN, R.W., BOURNE, H.R., SHAW, D.M.,
COPPEN, A.J.:
Aging, monoamines and monoamine-oxidase levels.
Lancet 1 (1972), S. 290 - 291

76. ROBINSON, D.S.:
Changes in monoamine oxidase and monoamines with human
development aging.
Federat. Proceed. 34 (1975), S. 103 - 107

77. ROSS, S.B., WETTERBERG, L., MYRHED, M.:
Genetic control of plasma dopamine- β -hydroxylase.
Life Sci. (I) 12 (1973), S. 529 - 532

78. ROTH, J.A., GILLIS, C.N.:
Deamination of betaphenylaethylamine by monoaminoxidase
inhibition by imipramine.
Biochem. Pharmacol. 23 (1974), S. 2537 - 2545

79. SANDLER, M., YODIM, M.B.H.:
Monoamine oxidase: the present status.
Int. Pharmacopsychiat. 9 (1974), S. 27 - 34

80. SANDLER, M. CARTER, S.B., CUTHBERT, M.F., PARE, C.M.B.:
Is there an increase in monoamine oxidase activity in
depressive illness?
Lancet 1 (1975), S. 1045 - 1049

81. SCHARFETTER, C.:
Das AMP-System.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1972

82. SCHILDKRAUT, J.J., HERZOG, J.M., ORSULAK, P.J., EDELMAN,
S.E., SHEIN, H.M., FRAZIER, S.H.:
Reduced platelet monoamine oxidase activity in a subgroup
of schizophrenic patients.
Amer. J. Psychiat. 133 (1976), S. 438 - 440

83. SCHULZE, G., COPER, H., FÄHNDRICH, CHR., STRAUSS, S.:
DBH inhibitory factors of brain tissue.
Pharmacopsychiat. 16 (1983), S. 57 - 60

84. SHASKAN, E.G., BECKER, R.E.:
Platelet monoamine oxidase in schizophrenics.
Nature 253 (1975), S. 659 - 660

85. STEIN, L., WISE, C.D.:
Possible etiology of schizophrenia: progressive damage
to the noradrenergic reward system by 6-hydroxydopamine.
Science 171 (1971), S. 1032 - 1036

86. STRANDMAN, L., WETTERBERG, I., PERRIS, C., ROSS, S.B.:
Serum dopamine- β -hydroxylase in affective disorders.
Neuropsychophysiology 4 (1978), S. 248 - 255

87. TAKAHASHI, S., KARASAWA, T.:
A sensitive non-isotopic assay for the monoamine oxidase
activity in human blood platelets.
Clin. Chem. Acta 62 (1975), S. 393 - 400

88. TAKAHASHI, S., YAMANE, H., TANI, N.:
Reduction of blood platelet monoamine oxidase activity
in schizophrenic patients on Phenothiazines.
Fol. Psychiat. Japan 29 (1975), S. 207 - 214

89. TAKAHASHI, S.:
Monoamine oxidase activity in blood platelets from manic
and depressed patients.
Fol. Psychiat. et Neurol. Japonica 31 (1977), S. 37 - 48

90. WEINSHILBOUM, R.M.:
Serum dopamine- β -hydroxylase.
Pharmacol. Rev. 30 (1979), S. 133 - 166

91. WEINSHILBOUM, R., AXELROD, J.:
Serum dopamine- β -hydroxylase.
Circ. Res. 28 (1971), S. 307 - 315

92. WETTERBERG, L., ÅBERG, H., ROSS, S.B., FRÖDÉN, Ö.:
Plasma dopamine- β -hydroxylase activity in hypertension
and various neuropsychiatric disorders.
Scan. J. Clin. Lab. Invest. 30 (1972), S. 283 - 289

93. WHITE, H.L., Mc LEOD, M.N., DAVIDSON, J.R.T.:
Platelet monoamine oxidase activity in schizophrenia.
Amer. J. Psychiat. 133 (1976), S. 1191 - 1193

94. WINOKUR, G.:
The division of depressive illness into depression
spectrum disease and pure depressive disease.
Int. Pharmacopsychiatry 9 (1974), S. 5 - 13

95. WYATT, R.J., MURPHY, D.L.:
Neurotransmitter-related enzymes in the major psychiatric
disorders: II. MAO and DBH in schizophrenia.
Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis. 54 (1975), S.
289 - 298

96. ZERSEN, D. v., KOELLER, D.M., REY, E.R.:
Die Befindlichkeits-Skala (B-S), ein einfaches Instrument
zur Objektivierung von Befindlichkeitsstörungen, insbe-
sondere im Rahmen von Längsschnittuntersuchungen.
Arzneim. Forsch. (Drug. Res.) 20 (1970), S. 915 - 918

Name: Dr. rer. nat. Henning Honecker

Geburtsdatum: 05.07.1942

Geburtsort: Friedrichshafen

Eheschließung: 08.12.1976

Schulen: 1948-63 Grundschule und Gymnasium in Friedrichshafen
02.03.1963 Reifeprüfung am Graf-Zeppelin Gymnasium Friedrichshafen

Ausbildung: 1963-65 Apothekerpraktikum in Konstanz
März 1965 Pharmazeutische Vorprüfung
1965-66 Tätigkeit als vorexaminierter Apotheker

Studium: 1966 SS Chemie Universität Tübingen
1966-69 Pharmazie an der FU Berlin
Oktober 1969 Pharmazeutische Prüfung

Beruf: 1969-70 Tätigkeit als Apothekenkandidat
1970 Approbation als Apotheker
1970 - Dezember 1977 Wissenschaftlicher Assistent und Teilzeitassistent im Institut für Neuropsychopharmakologie der FU Berlin (Leiter Prof. Dr. med. H. Coper)

Schwergewicht meiner Tätigkeit:
Grundlagenforschung in der Klinischen Pharmakologie, Gutachten im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit,
Rauschmittelforschung

Über die Zusammenarbeit mit klinisch tätigen Kollegen anderer Fachrichtungen wuchs mein Interesse Medizin zu studieren.

Studium: 1977 WS Medizin an der FU Berlin
Ärztliche Vorprüfung März 1979
1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung März 1980
2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung März 1982
3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 27.04.1983

Approbation als Arzt am 6. Mai 1983

Seit 1977 Arbeit mit Unterbrechung an der vor-
liegenden Dissertation im Institut für Neuro-
psycho-Pharmakologie der FU Berlin (Leiter
Prof. Dr. med. H. Coper)

Beruf:

Seit 1. November 1983 Anstellung als Assistenz-
arzt in der Urologischen Abteilung des Klinikums
Charlottenburg

Herrn Professor Dr. med. Helmut Coper danke ich für die freundliche Ermunterung diese Dissertation zu schreiben und für seine stete Hilfsbereitschaft bei deren Durchführung.

